

BM

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

(11)

EP 0 879 605 A2



(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:

25.11.1998 Patentblatt 1998/48

(51) Int. Cl.⁶: A61K 47/48

(21) Anmeldenummer: 98108041.9

(22) Anmeldetag: 02.05.1998

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE

Benannte Erstreckungsstaaten:

AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 15.05.1997 DE 19720312

(71) Anmelder:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
65929 Frankfurt am Main (DE)

(72) Erfinder:

- Bosslet, Klaus, Dr.
Gaithersburg, MD 20879 (US)
- Czech, Jörg, Dr.
35041 Marburg (DE)
- Gerken, Manfred, Dr.
35041 Marburg (DE)
- Straub, Rainer, Dr.
35039 Marburg (DE)
- Blumrich, Matthias, Dr.
35435 Wettenberg (DE)

(54) GLYKOSYL-PRODROGE KONJUGAT MIT ERHÖRTER VERTRÄGLICHKEIT

(57) Eine Zubereitung, enthaltend einen Glykosyl-Y-[C(=Y)-X]_p-W(R)_n-X-C(=Y)-Wirkstoff, Zucker oder Zuckeralkohol, gegebenenfalls zweiwertige Ionen und einen pharmazeutisch verträglichen Träger weist verbesserte in vivo Verträglichkeit auf.

EP 0 879 605 A2

Beschreibung

Die Therapi bösartiger Tumore, entzündlicher Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen ist neben der unzureichenden Wirksamkeit der Therapeutika mit starken Nebenwirkungen verbunden. Dieser Mangel kann hauptsächlich mit der zu geringen in vivo Verträglichkeit der eingesetzten Wirkstoffe erklärt werden.

Die Erfindung bezweckt, durch Modifizierung der Zubereitung die Verträglichkeit von Wirkstoffen in der Therapie zu verbessern und gegebenenfalls die Wirksamkeit zu erhöhen.

Die Erfindung betrifft daher eine Zubereitung, enthaltend

10 1) eine Verbindung der Formel I,



(I)

worin

15	Glykosyl	ein enzymatisch abspaltbares Poly, Oligo- oder Monosaccharid ist
	W	ein Aromat oder ein Heteroaromat oder ein Aliphat mit konjugierten Doppelbindungen oder ein nach Abspaltung des Glykosyrests zyklisierendes Aminosäurederivat ist, wobei der Substituent
20	R	Wasserstoffatom, Methyl, Methoxy, Carboxy, CN, Methylcarbonyl, Hydroxy, Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Sulfonyl, Sulfonamid oder Sulfon-(C ₁ -C ₄)-alkylamid ist,
	p	0 oder 1 ist,
	n	eine ganze Zahl ist,
	X	Sauerstoffatom, NH, Methylenoxy, Methylenamino oder Methylen-(C ₁ -C ₄)-alkylamino ist und
	Y	Sauerstoffatom oder NH ist, und
25	Wirkstoff	eine über eine Hydroxy-, Amino- oder Iminogruppe verknüpfte Verbindung mit biologischer Wirkung bedeutet,

und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I,

30 2) Zucker und/oder Zuckeralkohol und

3) einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

Unter dem Begriff Wirkstoff werden Verbindungen wie Anthrazydin, vorzugsweise Doxorubicin, 4'-epi-Doxorubicin, 4- oder 4'-Desoxydoxorubicin oder eine Verbindung vorzugsweise aus der Gruppe Etoposide, N-Bis(2-cloretethyl)-4-hydronianilin, 4-Hydroxycyclophosphamid, Vindesin, Vinblastin, Vincristin, Terfenadin, Terbutalin, Fenoterol, Salbutamol, Muscarin, Oxyphenbutazon, Salicylsäure, p-Aminosalicylsäure, 5-Fluorouracil, Methotrexat, Diclofenac, Flufenaminsäure, 4-Methylaminophenazon, Theophyllin, Nifedipin, Mitomycin C, Mitoxantron, Camptothecin und Camptothecinderivate, m-AMSA, Taxol, andere Taxane, Nocodaxol, Colchicin, Fexofenadine, Cyclophosphamid, 35 Rachelmycin, Cisplatin, Melphalan, Bleomycin, Stickstoff-Senfgas, Phosphoramid-Senfgas, Verrucarin A, Neocarzinostatin, Calicheamicin, Dynemicin, Esperamicin A, Quercetin, Genistein, Erbstatin, Tyrphostin, Rohitukin-derivat, Retinolsäure, Buttersäure, Phorbolester, Dimethylsulfoxid, Aclacinomycin, Progesteron, Buserein, Tamoxifen, Mifepriston, Onapriston, N-(4-aminobutyl)-5-chloro-2-naphthalen-sulfonamid, Pyridinyloxazol-2-on, Quinolyl-, Isoquinolylloxazol-2-one, Staurosporin, Ethanolamin, Verapamil, Forskolin, 1,9-Dideoxyforskolin, Quinin, Quinidin, Reserpin, 18-O-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzoyl)-reserpat, Loredamycin Buthioninsulfonat, Diethylthiocarbamat, Cyclosporin A, Rapamycin, Azathioprin, Chlorambucil, Hydroxycrotonsäureamid-Derivat-2, Leflunomid, 15-Deoxyspergualin, FK 506, Ibuprofen, Indometacin, Aspirin, Sulfasalazin, Penicillamin, Chloroquin, Dexamethason, Prednisolon, Mefonamidsäure, Paracetamol, 4-Aminophenazon, Muskosin, Orciprenalin, Isoprenalin, Amilorid, p-Nitrophenyl-guanidinbenzoat oder deren durch eine oder mehrere Hydroxy-, Amino- oder Imino-gruppen zusätzlich substituierte Derivate verstanden.

50 n ist eine ganze Zahl von 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 6.

Unter dem Begriff Zucker werden Aldosen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen verstanden, die der D- oder L-Reihe angehören können; dazu gehören auch Aminozucker oder Uronsäuren. Beispielhaft seien genannt Glucose, Mannose, Fructose, Galaktose, Ribose, Erythrose, Glycerinaldehyd, Sedoheptulose, Glucosamin, Galaktosamin, Glucuronsäure, Galakturonsäure, Gluconsäure Galactonsäure oder Mannonsäure.

55 Zuckeralkohole entstehen beispielsweise durch Reduktion der obengenannten Zucker; dazu gehören Glucitol, Mannitol (Mannit), Sorbitol, Glycerol oder Inositol.

Geeignete physiologisch verträgliche Salze der Verbindung der Formel I sind beispielsweise Alkali-, Erdalkali- und Ammoniumsalze einschließlich solcher von organischen Ammoniumbasen und Salzen der protonierten Aminosäure-

ste. Bevorzugt sind Alkalisalze wie Natrium- oder Kaliumsalze.

Insbesondere enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen zusätzlich zweiwertige Ionen. Unter dem Begriff "zweiwertige Ionen" werden beispielsweise zweiwertige Metallionen von Ca, Mg, Fe, Cu oder Ni verstanden.

Bevorzugt werden Verbindungen der Formel I eingesetzt, worin

5 W ein Phenylrest oder ein mehrfach substituierter Phenylrest ist, und wobei der Substituent
 R Wasserstoffatom, Methyl, Methoxy, Carboxy, Methyloxycarbonyl, CN, Hydroxy, Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Sulfonyl, Sulfonamid oder Sulfon-(C₁-C₄)-Alkylamid ist und
 p 0 oder 1 ist,
 10 n 1 bis 4 ist,
 X Sauerstoffatom, NH, Methylenoxy, Methylenamino oder Methylen-(C₁-C₄)-alkylamino ist,
 Y Sauerstoffatom oder NH ist, und
 Wirkstoff eine Verbindung wie oben beschrieben bedeutet.

15 Besonders bevorzugt werden Verbindungen der Formel I eingesetzt, worin Glykosyl ein Poly-, Oligo- oder Mono-saccharid ist, insbesondere ein alpha- oder beta-O-glycosidisch verknüpfter D-Glucuronyl-, D-Glucopyranosyl-, D-Galactopyranosyl-, N-Acetyl-D-glucosaminy, N-Acetyl-D-galactosaminy, D-Mannopyranosyl- oder L-Fucopyranosyl-rest,

20 W ein Phenylrest oder ein monosubstituierter Phenylrest ist, wobei der Substituent
 R Methoxy, Methyloxycarbonyl, CN, Hydroxy, Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Sulfonyl oder Sulfonamid ist und die übrigen Wasserstoffatome sind,
 X O, NH, Methylenoxy, Methylenamino oder Methylenmethylamino ist und
 Y O oder NH ist und
 25 Wirkstoff eine Verbindung wie oben beschrieben bedeutet.

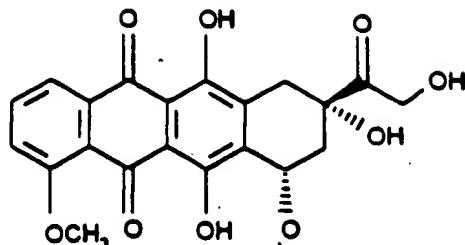
Bevorzugt werden Verbindungen eingesetzt, die dadurch gekennzeichnet sind, daß der Glykosylrest durch enzymatische Hydrolyse abgespalten werden kann, daß der Spacer durch chemische Hydrolyse spontan abgespalten werden kann, daß der Wirkstoff ein Pharmazeutikum oder eines seiner durch Einführung zusätzlicher Hydroxy-, Amino- oder Iminogruppen erhaltenen Derivate ist, daß sie hydrophiler ist als der Wirkstoff, daß sie in vivo zu weniger toxischen Reaktionen führt als der Wirkstoff als solcher, daß der Wirkstoff eine pharmakologisch wirksame Substanz ist, daß der Wirkstoff durch eine oder mehrere Hydroxy-, Amino- oder Iminogruppe zusätzlich substituiert ist und das Tumorwachstum verlangsamt, daß der Wirkstoff ein Standardzytostatikum ist, daß der Wirkstoff ein Antimetabolit ist, daß der Wirkstoff 5-Fluorocytidin, 5-Fluorouridin, Cytosinarabinosid oder Methotrexat ist, daß der Wirkstoff eine in die DNA interkalierende Substanz ist, daß der Wirkstoff Doxorubicin, Daunomycin, Idarubicin, Epirubicin oder Mitoxantron ist, daß der Wirkstoff die Topoisomerase I + II hemmt, daß der Wirkstoff Camptothecin und Camptothecinderivate, Etoposid oder M-AMSA ist, daß der Wirkstoff ein Tubulinhemmer ist, daß der Wirkstoff Vincristin, Vinblastin, Vindesin, Taxol und Taxane, Nocodazole, Colchicin oder Etoposid ist, daß der Wirkstoff ein Alkytant ist, daß der Wirkstoff Cyclophosphamid, Mitomycin C, Racheimycin, Cisplatin, Phosphoramid-Senfgas, Melphalan, Bleomycin, Stickstoff-Senfgas oder N-Bis(2-chlorethyl-4-hydroxyanilin) ist, daß der Wirkstoff Neocarzinostatin, Calicheamicin, Epothilon A-C, Dynemicin oder Esperamicin A ist, daß der Wirkstoff eine die Ribosomen inaktivierende Verbindung ist, daß der Wirkstoff Veruccarin A ist, daß der Wirkstoff ein Tyrosinphosphokinaseinhibitor ist, daß der Wirkstoff Quercetin, Genistein, Erbstatin, Tyrophostin oder Rohitukin-Derivat ist, daß der Wirkstoff ein Differenzierungsinduktor ist, daß der Wirkstoff Retinolsäure, Buttersäure, Phorbolester, DMSO oder Adrenomycin ist, daß der Wirkstoff ein Hormon Hormonagonist bzw. Hormonantagonist ist, daß der Wirkstoff Progesteron, Buserelin, Tamoxifen oder Onapriston ist, daß der Wirkstoff eine Substanz ist, welche die pleiotrope Resistenz gegenüber Zytostatika verändert, daß der Wirkstoff ein Calmodulin-Inhibitor ist, daß der Wirkstoff ein Protein kinase C-Inhibitor ist, daß Wirkstoff ein P-Glykoproteininhibitor ist, daß der Wirkstoff ein Modulator der mitochondrial gebundenen Hexokinase ist, daß der Wirkstoff ein Inhibitor der γ -Glutamylcystein-synthetase oder der Glutathion-S-transferase ist, daß der Wirkstoff ein Inhibitor der Superoxiddismutase ist, daß der Wirkstoff einen Inhibitor des durch den Mak K67 definierten proliferationsassoziierten Proteins im Zellkern sich teilender Zellen darstellt, daß der Wirkstoff eine Substanz ist, die immunsuppressive Effekte ausübt, daß der Wirkstoff ein Standardimmunsuppressivum ist, daß der Wirkstoff ein Makrolid ist, daß der Wirkstoff Cyclosporin A, Rapamycin, FK 506 ist, daß der Wirkstoff Azathioprin, Methotrexat, Cyclophosphamid oder Chlorambucil ist, daß der Wirkstoff eine Substanz ist, die antiinflammatorische Wirkung hat, daß der Wirkstoff eine nicht steroidale antiinflammatorische Substanz ist, daß der Wirkstoff eine slow acting antirheumatic drug ist, daß der Wirkstoff ein Steroid darstellt, daß der Wirkstoff eine Substanz ist, die antiphlogistische, analgetische oder antipyretische Wirkung hat, daß der Wirkstoff ein Derivat einer organischen Säure darstellt, daß der Wirkstoff ein nicht saures Analgetikum, Antiphlogistikum darstellt, daß der Wirkstoff Oxyphenbutazon ist, daß der Wirkstoff ein Lokalanästhetikum ist, daß der Wirkstoff ein Antiarrhythmikum ist, daß der

Wirkstoff ein Ca^{++} Antagonist ist, daß der Wirkstoff ein Antihistaminikum ist, daß der Wirkstoff ein Hemmstoff der Phosphodiesterase ist, daß der Wirkstoff ein Parasympathomimetikum ist, daß der Wirkstoff ein Sympathomimetikum ist oder daß der Wirkstoff eine Substanz mit inhibitorischer Wirkung auf die humane Urokinase ist; und außerdem Verbindung, dadurch gekennzeichnet, daß der Glykosylrest ein alpha- oder beta-O-glycosidisch verknüpfter D-Glucuronyl-, D-Glucopyranosyl-, D-Galactopyranosyl-, N-Acetyl-D-glucosaminyl, N-Acetyl-D-galactosaminyl-, D-Mannopyranosyl- oder L-Fucopyranosylrest ist, daß sie 4'-O-[4-(alpha-D-Glucopyranosyloxy)-phenylaminocarbonyl]-etoposid,

5 N-[4-O-(beta-D-Glucopyranosyluronsäure)-3-nitro-benzylloxycarbonyl]-doxorubicin Natriumsalz (Verbindung II),
 N-[4-O-(beta-D-Glucopyranosyluronsäure)-3-chloro-benzylloxycarbonyl]-doxorubicin Natriumsalz,
 10 N-[4-O-(beta-D-Glucopyranosyluronsäure)-3-fluoro-benzylloxycarbonyl]-doxorubicin Natriumsalz,
 N-[4-O-(beta-D-Glucopyranosyluronsäure)-3-nitro-benzylloxycarbonyl]-daunorubicin Natriumsalz,
 N-[4-O-(beta-D-Glucopyranosyluronsäure)-3-chloro-benzylloxycarbonyl]-daunorubicin Natriumsalz,
 N-[4-O-(alpha-D-Galaktopyranosyl)-3-nitro-benzylloxycarbonyl]-daunorubicin,
 N-[4-O-(alpha-D-Galaktopyranosyl)-3-chloro-benzylloxycarbonyl]-daunorubicin,
 15 N-[4-O-(alpha-D-Galaktopyranosyl)-3-fluoro-benzylloxycarbonyl]-daunorubicin,
 N-[4-O-(beta-D-Glucopyranosyluronsäure)-3-nitro-benzylloxycarbonyl]-doxorubicin Natriumsalz,
 N-[2-O-(beta-D-Glucopyranosyluronsäure)-5-chloro-benzylloxycarbonyl]-doxorubicin Natriumsalz,
 N-[2-O-(beta-D-Glucopyranosyluronsäure)-5-fluoro-benzylloxycarbonyl]-doxorubicin Natriumsalz,
 20 N-[2-O-(beta-D-Glucopyranosyluronsäure)-5-nitro-benzylloxycarbonyl]-daunorubicin Natriumsalz,
 N-[2-O-(beta-D-Glucopyranosyluronsäure)-5-chloro-benzylloxycarbonyl]-daunorubicin Natriumsalz,
 N-[2-O-(alpha-D-Galaktopyranosyl)-5-fluoro-benzylloxycarbonyl]-daunorubicin,
 25 4'-O-[4-(beta-D-Glucopyranosyloxy)-phenylaminocarbonyl]-etoposid,
 4'-O-[4-(alpha-D-Galactopyranosyloxy)-phenylaminocarbonyl]-etoposid,
 4'-O-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-phenylaminocarbonyl]-etoposid,
 4'-O-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-3-nitro-benzylaminocarbonyl]-etoposid,
 30 1-N-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-benzylloxycarbonyl]-mitomycin C,
 14-O-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-3-nitrobenzylaminocarbonyl]-doxorubicin,
 4-O-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-benzylaminocarbonyl]-4-hydroxy-1-N-(bis-2-chlorethyl)-anilin,
 4-O-[4-beta-D-Glucuronyloxy]-benzylaminocarbonyl]-terfenadin,
 3'-O-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-benzylaminocarbonyl]-terbutalin,
 3'-O-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-benzylaminocarbonyl]-fenoterol,
 35 1"-O-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-benzylaminocarbonyl]-salbutamol,
 3-O-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-benzylaminocarbonyl]-muscarin,
 4'-O-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-benzylaminocarbonyl]-oxphenbutazon,
 2-O-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-benzylaminocarbonyl]-salicylsäure,
 N-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-benzylloxycarbonyl]-diclofenac,
 40 N-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-benzylloxycarbonyl]-flufenaminsäure,
 4-N-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-benzylloxycarbonyl]-4-methylaminophenazon,
 7-N-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-benzylloxycarbonyl]-theophyllin,
 1-N-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-benzylloxycarbonyl]-nifedipin,
 [4-(beta-D-glucuronyloxy)-3-nitrobenzyl]-2-{1-cyano-1-(N-4-trifluormethylphenyl)carbamoyl}propan-1-yl-carbonat,
 45 3'-N-[4-N-(alpha-D-Galactoeyloxycarbonyl)-4-aminobenzylloxycarbonyl]-doxorubicin
 9-O-[4-(beta-D-Glucuronyloxy)-3-chlorobenzylloxycarbonyl]-quinin
 oder 18-O-[3,5-Dimethoxy-4-(4-beta-D-glucuronyloxy)-3-chlorobenzylloxycarbonyl]benzoyl]-reserpat ist.

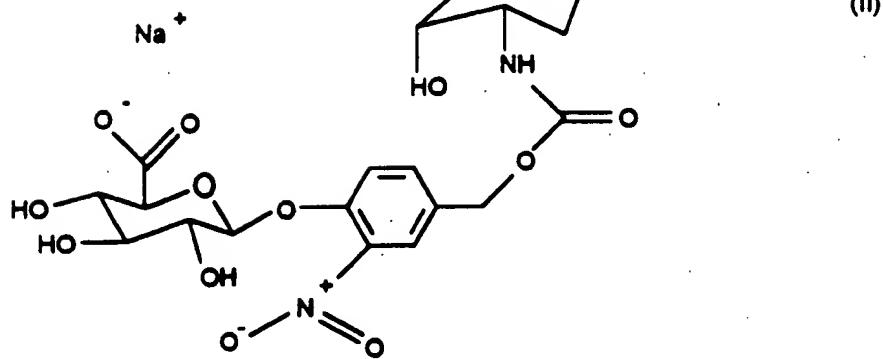
Insbesondere bevorzugt wird die Verbindung II

5



10

15



20

25

als Wirkstoff eingesetzt, sowie Mannitol als Zuckeralkohol und Ca^{2+} als zweiwertiges Ion.

Die Herstellung der Verbindung der Formel I erfolgt beispielsweise wie in EP 0 751 144 beschrieben.

30 Die Verbindung II wird in einer Menge von 1 bis 1000 mg/kg Lebendgewicht eingesetzt, bevorzugt von 5 bis 500 mg/kg.

Liegt eine lösliche Zubereitung vor, wird Mannitol in einer Menge von 1 mg/ml bis 150 mg/ml, bevorzugt von 10 bis 100 mg/ml, insbesondere 50 mg/ml eingesetzt.

35 In einer löslichen Zubereitung werden Ca^{2+} -Ionen, beispielsweise als CaCl_2 in einer Menge von 0,01 mg/ml bis 10 mg/ml, bevorzugt von 0,05 bis 2 mg/ml, insbesondere von 0,4 mg/ml $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ eingesetzt.

Die erfindungsgemäße feste Zubereitung eignet sich beispielsweise zur Behandlung von

- akuten immunologischen Ereignissen wie Sepsis, Allergie, Graft-versus-Host- und Host-versus-Graft-Reaktionen
- Autoimmunerkrankungen, insbesondere rheumatoide Arthritis, systemischem Lupus erythematoses, multipler Sklerose
- Psoriasis, atopischer Dermatitis, Asthma, Urtikaria, Rhinitis, Uveitis
- Leberfibrose, zystischer Fibrose, Kolitis
- Krebserkrankungen wie Lungenkrebs, Leukämie, Eierstockkrebs, Sarkome, Kaposi's Sarkom, Meningiom, Darmkrebs, Lymphknotenkrebs, Hirntumore, Brustkrebs, Pankreaskrebs, Prostatakrebs oder Hautkrebs.

45

Die erfindungsgemäße feste Zubereitung kann auch Kombinationspackungen oder Kompositionen umfassen, in denen die Bestandteile nebeneinandergestellt sind und deshalb gleichzeitig, getrennt oder zeitlich abgestuft an ein und demselben menschlichen oder tierischen Körper angewendet werden können.

50 Erfindungsgemäß können die Komponenten 1, 2 und gegebenenfalls zweiwertige Ionen auch in nebeneinanderliegenden, getrennten Arzneiformen vorliegen, insbesondere dann, wenn die Arzneiformen von den räumlichen Abmessungen her eine Applikation erschweren. Dies gilt besonders für die oralen Formen, da häufig bei älteren Patienten eine Abneigung gegen große Tabletten oder Kapseln vorherrscht. Zwingend ist, daß die getrennt, nebeneinander vorliegenden Arzneiformen zur zeitlich gemeinsamen Einnahme hergerichtet sind. Dabei können auch unterschiedliche Formen, beispielsweise Tablette und Kapsel, nebeneinander vorliegen.

55 Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Komponenten 1), 2), gegebenenfalls zweiwertige Ionen und einen pharmazeutischen Träger zu einer pharmazeutischen Darreichungsform verarbeitet.

Die erfindungsgemäße feste Zubereitung kann als Dosiereinheit in Form von Arzneiformen wie Kapseln (ein-

schließlich Mikrokapseln), Tabletten (einschließlich Dragees und Pillen) oder Zäpfchen vorliegen, wobei bei Verwendung von Kapseln das Kapselmaterial die Funktion des Trägers wahrnehmen und der Inhalt z.B. als Pulver, Gel, Emulsion, Dispersion oder Lösung vorliegen kann. Besonders vorteilhaft und einfach ist es jedoch, orale (perorale) Formulierungen mit den drei Komponenten 1), 2) und gegebenenfalls zweiwertige Ionen herzustellen, die die berechneten Mengen der Wirkstoffe zusammen mit jedem gewünschten pharmazeutischen Träger enthalten. Auch eine entsprechend Formulierung (Zäpfchen) für die rektale Therapie kann angewandt werden. Ebenso ist die transdermale Applikation in Form von Salben, Cremes oder orale Applikation von Lösungen, die die erfundungsgemäße Zubereitung enthalten, möglich. Ferner können die Verbindungen der Formel I auch als Lyophilisat vorliegen, das vor Applikation mit einer Lösung enthaltend 5 % Mannitol und 0,4 mg $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}/\text{ml}$, (pH ungefähr 7) rekonstituiert wird.

10 Salben, Pasten, Cremes und Puder können neben den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragacanth, Zellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Bentonite, Talcum, Zinkoxid, Milchzucker, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Kalziumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe.

15 Die Tabletten, Pillen oder Granulatkörper können nach üblichen Verfahren wie Preß-, Tauch- oder Wirbelbettverfahren oder Kesseldragierung hergestellt werden und enthalten Trägermittel und andere übliche Hilfsstoffe wie Gelatine, Agarose, Stärke (z.B. Kartoffel-, Mais- oder Weizenstärke), Cellulose wie Ethylcellulose, Siliziumdioxid, verschiedene Zucker wie Milchzucker, Magnesiumcarbonat und/oder Kalziumphosphate. Die Dragierlösung besteht gewöhnlich aus Zucker und/oder Stärkesirup und enthält meistens noch Gelatine, Gummi arabicum, Polyvinylpyrrolidon, synthetische Zelluloseester, oberflächenaktive Substanzen, Weichmacher, Pigmente und ähnliche Zusätze entsprechend dem Stand der Technik. Zur Herstellung der Zubereitungen kann jedes übliche Fließregulierungs-, Schmier- oder Gleitmittel wie Magnesiumstearat und Trennmittel verwendet werden.

20 Die anzuwendende Dosierung ist selbstverständlich abhängig von verschiedenen Faktoren wie dem zu behandelnden Lebewesen (beispielsweise Mensch oder Tier), Alter, Gewicht, allgemeiner Gesundheitszustand, dem Schweregrad der Symptome, der zu behandelnden Erkrankung, eventuellen Begleiterkrankungen, (falls vorhanden) der Art der begleitenden Behandlung mit anderen Arzneimitteln, oder der Häufigkeit der Behandlung. Die Dosierungen werden beispielsweise einmal bis dreimal pro Woche (intravenös, i.v.) verabreicht.

25 Die Menge der Wirkkomponenten hängt naturgemäß von der Zahl der Einzeldosierungen und auch von der zu behandelnden Krankheit ab. Die Einzeldosierung kann auch aus mehreren, gleichzeitig verabreichten Dosiereinheiten bestehen.

30

Beispiele

Pharmakologische Prüfung

35 Als Versuchstiere dienen tumortragende Nacktmäuse des NMRI Anschnittstammes mit einem Körpermengewicht von 17 bis 25 g. Es werden pro Versuchsgruppe 6 bis 8 Tiere eingesetzt. Die Tiere erhalten eine i.v. Applikation der Verbindung II in gelöster Form mit physiologischer Kochsalzlösung (Dosis von Verbindung II wie in Tabelle 1 beschrieben in 0,9% NaCl), Mannitol (Dosis von Verbindung II wie in Tabelle 1 beschrieben in einer 5 % igen Mannitollösung in Wasser pH 7), und einer erfundungsgemäßen Zubereitung enthaltend Verbindung II, CaCl_2 und Mannitol (Dosis von Verbindung II wie in Tabelle 1 beschrieben in einer 5 % igen Mannitollösung mit 0,4mg $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$). Die Applikation erfolgt am 1., 4. und 8. Tag. Das Gewicht der Tiere sowie das Wachstum des Lovo-Tumors wird in 3 bis 4-tägigen Abständen während des gesamten Experiments bestimmt. Die Überlebensrate wird täglich erfaßt Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse.

45

Tabelle 1

galenische Formulierung	Dosis mg/kg (3x)	Wachstumsverzögerung des Tumors T-C (%)	minimales T/C Verhältnis (%)	Mittelwert des Minimalgewichtes s (Tag)	tote Tiere (%) (Tag)
physiologische Kochsalzlösung	225	(200%) 3.9 (400%) 19,3	(%) 40 41	(%) 76 9	(%) 33 6,11
	350	n.e.	85 4	78 4	100 4,8
	350	17,3	18,8 17 14	72 8	17 19

55

Tabelle 1 (fortgesetzt)

5	galenisch Formulierung	Dosis mg/kg (3x)	Wachstumsverzögerung des Tumors T-C	minimales T/C Verhältnis (%) (Tag)	Mittelwert des Minimalgewichtes s (%) (Tag)	tote Tiere (%) (Tag)
10	Ca/Mannitol	400	(200%) (400%) 19,6 28	13 23	82 10	0

n.e. bedeutet nicht erreicht
(T-C) 200% bedeutet: Verdopplungszeit des Tumors (Tumorvolumen) unter Behandlung mit Verbindung II in der entsprechenden Zubereitung in Tagen minus Verdopplungszeit des Tumors unter Behandlung mit der entsprechenden Zubereitung ohne Verbindung II in Tagen.
(T-C) 400% bedeutet: Vervierfachungszeit des Tumors (Tumorvolumen) unter Behandlung mit Verbindung II in der entsprechenden Zubereitung in Tagen minus Vervierfachungszeit des Tumors unter Behandlung mit der entsprechenden Zubereitung ohne Verbindung II in Tagen.
minimales T/C Verhältnis (%) bedeutet: niedrigster % Wert des Tumorwachstums der Therapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.
minimales T/C Verhältnis (Tag) bedeutet: Tag an dem das Tumorwachstum der Therapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe am niedrigsten ist.

20 Durch i.v. Applikation der Verbindung II in physiologischer Kochsalzlösung mit einer Dosis von 3 x 225 mg/kg wird nur ein schwacher anti-tumoraler Effekt erzielt. (T-C) 200%: 3,9 Tage. Die Gewichtsabnahme (ein Maß für die Nebenwirkungen der Verbindung II) ist allerdings bereits relativ stark (24 % Gewichtsabnahme und 33 % tote Tiere). Die i.v. Applikation von 3x350 mg/kg der Verbindung II in physiologischer Kochsalzlösung führt zum schnellen Tod aller Versuchtiere.
25 Applikation von 3 x 350 mg/kg der Verbindung II in Mannitol führt zu deutlichen anti-tumoralen Effekten (T-C (200%): 17,3 Tage) und einer moderaten Verträglichkeit (Gewichtsabnahme 28 % und 17 % tote Tiere). Verabreichung von 3 x 400 mg/kg der Verbindung II in Ca/Mannitol induziert starke anti-tumorale Effekte (T-C (200%): 19,6 Tage) und ist für die Versuchtiere gut verträglich (Gewichtsabnahme 18 %, keine toten Tiere).
30 Ähnliche vorteilhafte Beobachtungen werden in Experimenten in *Macaca fascicularis* Affen nach i.v. Applikation von 3 x 120 mg/kg Verbindung II in der Ca/Mannitol Lösung gemacht. Die Tiere überleben diese extrem hohe Dosis ohne gravierende Anzeichen von Nebenwirkungen. Bei einer Lösung der Verbindung II in 0,1M Phosphatpuffer, pH 7,35, werden maximal 1 x 40 mg/kg vertragen. Diese Studien belegen, daß die Verbindung II in der erfundungsgemäßen Ca/Mannitol Lösung nicht nur wesentlich besser verträglich, sondern auch deutlich wirksamer ist.

35 Patentansprüche

1. Zubereitung, enthaltend

40 1) eine Verbindung der Formel I.



45 worin

45 Glykosyl ein enzymatisch abspaltbares Poly-, Oligo- oder Monosaccharid ist, W ein Aromat oder ein Heteroaromat oder ein Aliphat mit konjugierten Doppelbindungen oder ein nach Abspaltung des Glykosyrests zyklisierendes Aminosäurederivat ist, und wobei der Substituent
50 R Wasserstoffatom, Methyl, Methoxy, Carboxy, CN, Methylcarbonyl, Hydroxy, Nitra, Fluor, Chlor, Brom, Sulfonyl, Sulfonamid oder Sulfon-(C₁-C₄)-alkylamid ist,
p Null oder 1 ist,
n eine ganze Zahl ist,
X Sauerstoffatom, NH, Methylenoxy, Methylenamino oder Methylen-(C₁-C₄)alkylamino ist,
Y Sauerstoffatom oder NH ist, und
55 Wirkstoff eine über eine Hydroxy-, Amino- oder Iminogruppe verknüpfte Verbindung mit biologischer Wirkung bedeutet,

und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I.

2) Zucker und/oder Zuckeralkohol und

3) einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

5. 2. Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich zweiwertige Ionen anwesend sind.

3. Zubereitung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein Anthrazydin, vorzugsweise Doxorubicin verwendet wird sowie Wirkstoffe aus der Gruppe Etoposide, Etophilon A-C, N-Bis(2-chlorethyl)-4-hydroxyanilin, 4-Hydroxycyclophosphamid, Vindesin, Vinblastin, Vincristin, Terfenadin, Terbutalin, Fenoterol, Salbutamol, Muscarin, Oxyphenbutazon, Salicylsäure, p-Aminosalicylsäure, 5-Fluorouracil, Methotrexat, Diclofenac, Flufenaminsäure, 4-Methylaminophenazon, Theophyllin, Nifedipin, Mitomycin C, Mitoxantron, Camptothecin und Camptothecinderivate, m-AMSA, Taxol und andere Taxane, Nocodaxol, Colchicin, Fexofenadine, Cyclophosphamid, Rachelmycin, Cisplatin, Melphalan, Bleomycin, Stickstoff-Senfgas, Phosphoramid-Senfgas, Verrucarin A., Neocarzinostatin, Calicheamicin, Dynemicin, Esperamicin A, Quercetin, Genistein, Erbstatin, Typhostin, Rohitukin-derivat, Retinolsäure, Buttersäure, Phorbolester, Dimethylsulfoxid, Aclacinomycin, Progesteron, Buserelin, Tamoxifen, Mifepriston, Onapriston, N-(4-aminobutyl)-5-chloro-2-naphthalen-sulfonamid, Pyridinylloxazol-2-on, Quinolyl-, Isoquinolylloxazol-2-one, Staurosporin, Ethanolamin, Verapamil, Forskolin, 1,9-Dideoxyforskolin, Quinin, Quinidin, Reserpin, 18-O-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzoyl)-reserpat, Loniadamin, Buthioninsulfoximin, Diethyl-dithiocarbamat, Cyclosporin A, Rapamycin, Azathioprin, Chlorambucil, Hydroxycrotonsäureamid-Derivat-2, Leflunomid, 15-Deoxyspergualin, FK 506, Ibuprofen, Indometacin, Aspirin, Sulfasalazin, Penicillamin, Chlorquin, Dexamethason, Prednisolon, Mefonamidsäure, Paracetamol, Muskosin, 4-Aminophenazon, Orciprenalin, Isoprenanilin, Amilorid, p-Nitrophenylguanidinbenzoat oder deren durch eine oder mehrere Hydroxy-, Amino- oder Imino-gruppen zusätzlich substituierte Derivate.

25. 4. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel I eingesetzt wird, worin

W ein Phenylrest oder ein mehrfach substituierter Phenylrest ist, und wobei der Substituent

30. R Wasserstoffatom, Methyl, Methoxy, Carboxy, Methyloxycarbonyl, CN, Hydroxy, Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Sulfonyl, Sulfonamid oder Sulfon-(C₁-C₄)-Alkylamid ist und

p 0 oder 1 ist,

n 1 bis 4 ist,

X Sauerstoffatom, NH, Methylenoxy, Methylenamino oder Methylen-(C₁-C₄)-alkylamino ist,

35. Y Sauerstoffatom oder NH ist und

Wirkstoff eine Verbindung gemäß Anspruch 3 bedeutet.

5. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Zucker und/oder Zuckeralkohol Glucose, Mannose, Fructose, Galaktose, Ribose, Erythrose, Glycerinaldehyd, Sedoheptulose, Glucosamin, Galaktosamin, Glucuronsäure, Galakturonsäure, Gluconsäure, Galactonesäure, Mannonsäure, Glucitol, Mannitol, Sorbitol, Glycerol oder Inositol zugesetzt wird.

40. 6. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß als zweiwertige Ionen Metallionen von Ca, Mg, Fe, Cu oder Ni zugesetzt werden.

45. 7. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 2 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung als Lösung vorliegt und Ca²⁺-Ionen, Mannitol und Verbindung II

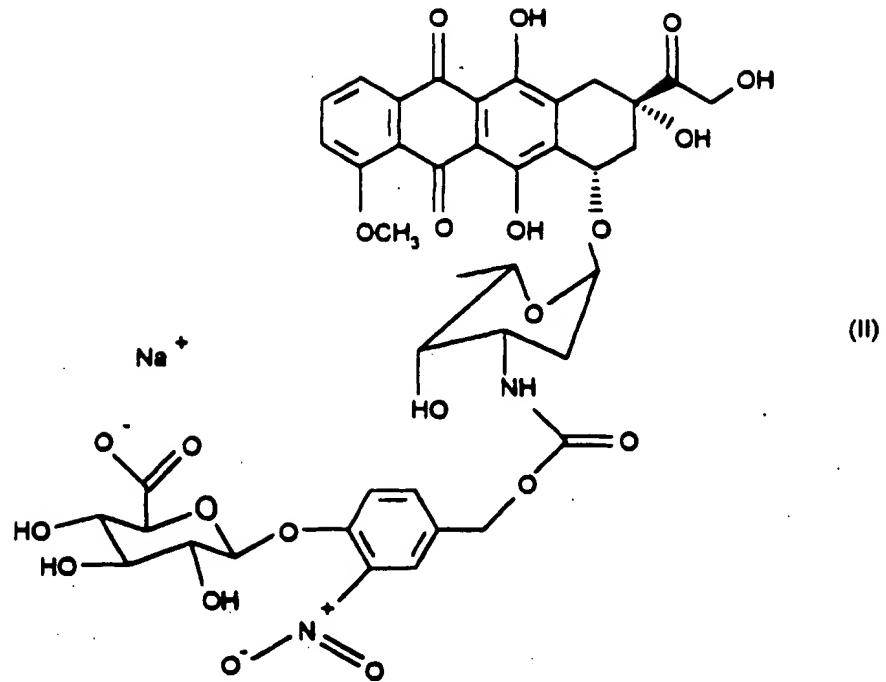
5

10

15

20

25



enthält.

30 8. Zubereitung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung 50 mg/ml Mannitol, 0,4 mg/ml
CaCl₂ x 2H₂O und 25 mg/ml Verbindung II gemäß Anspruch 7 enthält.

35 9. Verfahren zur Herstellung der Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekenn-
zeichnet, daß man die Verbindung der Formel I, Zucker und/oder Zuckeralkohol, gegebenenfalls zweiwertige Ionen
und einen pharmazeutischen Träger zu einer pharmazeutischen Darreichungsform verarbeitet.

40

45

50

55

BM

C(17) in known ways provides the CH:CH₂ group, and if necessary (d2) this group with the help of metathesis is converted into a :CHR group. Also claimed is the use of ozone to form the C(16) keto group. In addn., the reaction of the keto group with NaBH₄ followed by tosyl chloride and base or a Bamford-Stevens reaction to form the methylene compd. are claimed. Finally, rhodium, ruthenium, tungsten and molybdenum catalysts are claimed for the metathesis reactions.

L39 ANSWER 11 OF 23 HCAPLUS COPYRIGHT 1999 ACS
AN 1998:760149 HCAPLUS
DN 130:29213
TI Glycoconjugates of antitumor drugs with improved in vivo compatibility
PA Hoechst A.-G., Germany
PATENT NO. KIND DATE

PI DE 19720312 A1 19981119
EP 879605 A2 19981125
EP 879605 A3 19981202
CA 2237450 AA 19981115
CN 1199613 A 19981125
AU 9866005 A1 19981119
JP 11029497 A2 19990202
DS R: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE, MC, PT, IE,
SI, LT, LV, FI, RO
PRAI DE 97-19720312 19970515
AB A compn. contg. a conjugate Glycosyl-Y[C(:Y)X]pW(R)_nX(:Y)A (Glycosyl = enzymically cleavable poly-, oligo-, or monosaccharide; W = arom. or heteroarom. residue, aliph. residue with conjugated double bounds, or amino acid residue which cyclizes after cleavage of the glycosyl residue; R = H, Me, OMe, CO₂H, CN, CO₂Me, OH, NO₂, F, Cl, Br, SO₃H, SO₂NH₂, alkylsulfonamide; X = O, NH, CH₂O, CH₂NH, CH₂NMe, etc.; Y = O, NH; A = antitumor agent; p = 0, 1; n = integer), a sugar and/or sugar alc., a divalent ion, and a pharmacol. acceptable carrier shows enhanced antitumor activity with decreased side effects compared to the unconjugated drug. Preferably the conjugate is more hydrophilic than the unconjugated drug, and the spacer group is spontaneously cleaved by chem. hydrolysis. Thus, i.v. administration of a compn. contg. N-[4-O-(.beta.-D-glucopyranosyluronic acid)-3-nitrobenzyloxycarbonyl]doxorubicin Na salt (I) (400 mg/kg) in 0.9% NaCl soln. contg. 5% mannitol and CaCl₂ to LoVo tumor-bearing mice on days 1, 4, and 8 considerably slowed tumor growth and decreased mortality compared to controls receiving I alone or combined only with mannitol.

L39 ANSWER 12 OF 23 HCAPLUS COPYRIGHT 1999 ACS
AN 1998:689291 HCAPLUS
DN 129:290251
TI Preparation of prenyl derivatives as building blocks for epothilones
PA Germany
PATENT NO. KIND DATE

PI DE 19713970 A1 19981008

PRAI DE 97-19713970 19970404

AB Epothilone C(7)-C(18) building blocks are derived from prenyl derivs. Thus, (S)-PhCH₂OCHMeCHO was treated with neryl chloride in presence of BaI₂ to give the adduct which was silylated, hydroxylated, oxidized to aldehyde, and subjected to double bond redn. to give PhCH₂OCHMeCH(OSiMe₂CMe₃)CH₂CH:CH₂OSiMe₂CMe₃.

Subject: [Fwd: DDEPOTH2-P254: PR S1/3,AB/ALL ADDR AD203]

Date: Mon, 02 Aug 1999 08:21:00 -0400

From: "James L Grant" <james.grant@bms.com>

Organization: Bristol-Myers Squibb

To: "Switzer, Joan" <joan.switzer@bms.com>, "Grant, James L" <grantj@bms.com>

----- Original Message -----

Subject: DDEPOTH2-P254: PR S1/3,AB/ALL ADDR AD203

Date: Sat, 31 Jul 1999 10:32:33 -0700 (PDT)

From: EDD Master Account <Dialog@eds.dialog.com>

To: grantj@bms.com

FILE348, UD=9930, SER. DDEPOTH2

File(s) searched:

File 348: European Patents_1978-1999/Jul W30
(c) 1999 European Patent Office

Sets selected:

Set	Items	Description
1	1	EPOTHILON?

Prints requested : ('*' indicates user print cancellation)

31jul 12:13:59 P254: PR S1/3,AB/ALL ADDR AD203 (AB items 1-1
VIA EMAIL)

Total items to be printed: 1

Dialog user number: 73176
P254: PR S1/3,AB/ALL ADDR AD203 (AB items 1-1 VIA EMAIL)

Record - 1

DIALOG(R) File 348: European Patents
(c) 1999 European Patent Office. All rts. reserv.

00969930

ORDER fax of complete patent from Dialog SourceOne. See HELP
ORDER 348

GLYCOSYL PRODRUG CONJUGATE WITH ENHANCED TOLERANCE

GLYKOSYL-PRODROGUE KONJUGAT MIT ERHOHTER VERTRAGLICHKEIT

GLYCOSYL-PRODROGUE CONJUGUE AVEC UNE TOLERANCE AMELIORE

PATENT ASSIGNEE:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, (200263), Bruningstrasse 50, 65929

Frankfurt

am Main, (DE), (applicant designated states:

AT;BE;CH;CY;DE;DK;ES;FI;FR;GB;GR;IE;IT;LI;LU;MC;NL;PT;SE)

INVENTOR:

Bosslet, Klaus, Dr., 20515 Addenbrook Way, Gaithersburg, MD
20879, (US)

Czech, Jorg, Dr., Kreutzacker 2a, 35041 Marburg, (DE)

Gerken, Manfred, Dr., Lahnblick 13, 35041 Marburg, (DE)

Straub, Rainer, DI., Holderleinstrasse 1, 35039 Marburg, (DE)

Blumrich, Matthias, Dr., Giessener Strasse 30, 35435

Wettenberg, (DE)

PATENT (CC, No, Kind, Date): EP 879605 A2 981125 (Basic)

EP 879605 A3 981202

APPLICATION (CC, No, Date): EP 98108041 980502;

PRIORITY (CC, No, Date): DE 19720312 970515
 DESIGNATED STATES: AT; BE; CH; CY; DE; DK; ES; FI; FR; GB; GR;
 IE; IT; LI;
 LU; MC; NL; PT; SE
 INTERNATIONAL PATENT CLASS: A61K-047/48;

ABSTRACT EP 879605 A2 (Translated)

Composition comprises glycosylated drug derivative e.g.
 doxorubicin and
 optionally di:valent ion
 Compositions containing a glycosylated drug derivative of
 formula (I)
 and/or its salts, a carrier and optionally divalent ions, is
 new.
 $G-Y-(C(=Y)-X)p)-W(R)n)-X-C(=Y)-A$ (I) Also claimed is the
 production of
 the preparation by processing the ingredients into a
 pharmaceutical
 dosage form. G = enzymatically cleavable poly-, oligo- or
 monosaccharide
 residue; W = aromatic or heteroaromatic residue, aliphatic
 residue
 containing conjugated double bonds or amino acid residue which
 cyclises
 after cleavage of G; R = H, Me, OMe, COOH, CN, COOMe, OH,
 NO_2), F, Cl,
 Br, sulphonyl, sulphonamide or (1-4C alkyl)-sulphonamide; p = 0
 or 1; n =
 integer; X = O, NH, methyleneoxy, methyleneamino or
 methylene-(1-4C)
 alkylamino; Y = O or NH; and A = biologically active agent
 bonded via a
 hydroxy, amino or imino group.

TRANSLATED ABSTRACT WORD COUNT: 135

ABSTRACT EP 879605 A3

Eine Zubereitung, enthaltend einen
 Glykosyl-Y(-C(=Y)-X-)p)-W(R)n)-X-C(=Y)-Wirkstoff, Zucker oder
 Zuckeralkohol, gegebenenfalls zweiseitige Ionen und einen
 pharmazeutisch
 vertraglichen Träger weist verbesserte in vivo Verträglichkeit
 auf.

ABSTRACT WORD COUNT: 23

LANGUAGE (Publication,Procedural,Application): German; German;
 German

FULLTEXT AVAILABILITY:

Available Text	Language	Update	Word Count
CLAIMS A	(German)	9848	494
SPEC A	(German)	9848	2157
Total word count - document A			2651
Total word count - document B			0
Total word count - documents A + B			2651

00969930

ORDER fax of complete patent from Dialog SourceOne. See HELP ORDER 348

GLYCOSYL PRODRUG CONJUGATE WITH ENHANCED TOLERANCE

GLYKOSYL-PRODRUG KONJUGAT MIT ERHOHTER VERTRAGLICHKEIT

GLYCOSYL-PRODRUG CONJUGUE AVEC UNE TOLERANCE AMELIORE

PATENT ASSIGNEE:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, (200263), Bruningstrasse 50, 65929 Frankfurt
am Main, (DE), (applicant designated states:

AT;BE;CH;CY;DE;DK;ES;FI;FR;GB;GR;IE;IT;LI;LU;MC;NL;PT;SE)

INVENTOR:

Bosslet, Klaus, Dr., 20515 Addenbrook Way, Gaithersburg, MD 20879, (US)

Czech, Jorg, Dr., Kreutzacker 2a, 35041 Marburg, (DE)

Gerken, Manfred, Dr., Lahnblick 13, 35041 Marburg, (DE)

Straub, Rainer, DI., Holderleinstrasse 1, 35039 Marburg, (DE)

Blumrich, Matthias, Dr., Giessener Strasse 30, 35435 Wettenberg, (DE)

PATENT (CC, No, Kind, Date): EP 879605 A2 981125 (Basic)

EP 879605 A3 981202

APPLICATION (CC, No, Date): EP 98108041 980502;

PRIORITY (CC, No, Date): DE 19720312 970515

DESIGNATED STATES: AT; BE; CH; CY; DE; DK; ES; FI; FR; GB; GR; IE; IT; LI;
LU; MC; NL; PT; SE

INTERNATIONAL PATENT CLASS: A61K-047/48;

TRANSLATED ABSTRACT WORD COUNT: 135

ABSTRACT WORD COUNT: 23

LANGUAGE (Publication, Procedural, Application): German; German; German

FULLTEXT AVAILABILITY:

Available Text	Language	Update	Word Count
CLAIMS A	(German)	9848	494
SPEC A	(German)	9848	2157
Total word count - document A			2651
Total word count - document B			0
Total word count - documents A + B			2651

ORDER fax of complete patent from Dialog SourceOne. See HELP ORDER 348

...SPECIFICATION Stickstoff-Senfgas oder

N-Bis(2-chlorethyl-4-hydroxyanilin) ist, das der Wirkstoff

Neocarzinostatin, Calicheamicin, **Epothilon** A-C, Dynemicin oder

Esperamicin A ist, das der Wirkstoff eine die Ribosomen inaktivierende
Verbindung...

...CLAIMS das als Wirkstoff ein Anthracyklin, vorzugsweise Doxorubicin
verwendet wird sowie Wirkstoffe aus der Gruppe Etoposide, **Epothilon**
A-C, N-Bis(2-chlorethyl)-4-hydroxyanilin, 4-Hydroxycyclophosphamid,
Vindesin, Vinblastin, Vincristin, Terfenadin, Terbutalin...